

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN

SCIENZE MEDICHE GENERALI E SCIENZE DEI
SERVIZI

Ciclo XXIV

Settore Concorsuale di afferenza:

06/M1 - IGIENE GENERALE E APPLICATA E STATISTICA MEDICA

TITOLO TESI

**Identificazione dei fenotipi clinici dell'insufficienza renale
cronica che predicono la progressione della malattia.
Un'applicazione della tecnica degli alberi decisionali**

Presentata da: Dott.ssa Paola Rucci

Coordinatore Dottorato

Relatore

Prof. Luigi Bolondi

Prof.ssa Maria Pia Fantini

Esame finale anno 2012

Sommario

0. Sintesi.....	3
1. Introduzione.....	4
a. <i>Epidemiologia dell'insufficienza renale cronica</i>	4
b. <i>Predittori di decorso dell'insufficienza renale cronica</i>	6
c. <i>Applicazione dei modelli di classificazione ad albero in nefrologia</i>	8
d. <i>Il Progetto PIRP</i>	9
2. Scopi.....	11
3. Metodi.....	11
a. <i>Controllo di qualità</i>	11
b. <i>Selezione del campione dello studio e definizione delle variabili</i>	12
c. <i>Analisi statistiche</i>	15
4. Risultati	18
a. <i>Caratteristiche e rappresentatività del campione</i>	18
b. <i>Alberi di classificazione</i>	19
c. <i>Relazione tra classe di perdita di FG ed esiti</i>	21
d. <i>Accordo tra le classificazioni ottenute attraverso le formule MDRD4 e CKD-EPI</i>	21
5. Discussione	22
a. <i>Limiti</i>	26
6. Conclusioni	27
Bibliografia.....	29
Ringraziamenti	36
Tabelle e figure.....	37

0. Sintesi

Lo scopo principale della tesi è l'identificazione di sottogruppi di pazienti con insufficienza renale cronica che presentano un rischio differenziale di progressione della malattia renale cronica, e quello secondario il raffronto fra diverse formule di stima del filtrato glomerulare. A tal fine è stato effettuato un database linkage tra il registro Prevenzione dell'Insufficienza Renale Progressiva (PIRP), il registro di mortalità e il registro dialisi. L'esito di interesse è la variazione media annuale del filtrato glomerulare, stimato secondo la formula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Il modello statistico utilizzato è quello degli alberi decisionali, ed in particolare il metodo non parametrico di partizione ricorsiva denominato CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector). Le variabili considerate nel modello comprendono il sesso, l'età, le comorbidità, l'indice di massa corporea (BMI), il valore basale della creatinina e gli esami di laboratorio più rilevanti per la progressione della malattia (emoglobina, proteinuria, LDL colesterolo, trigliceridi, livelli di fosfati, paratormone, uricemia).

Il modello di classificazione ad albero evidenzia 10 sottogruppi di pazienti ottenuti dalla combinazione di 6 variabili (età, sesso, proteinuria, diabete, fosfatemia e cardiopatie) che predicono una progressione differenziale della malattia renale. In particolare l'età \leq 53, il sesso maschile, la presenza di proteinuria nei pazienti $>$ 67 anni, il diabete e la fosfatemia $>$ 3.70 mg/dL in pazienti di età 54-66 predicono un decorso più rapido, mentre le cardiopatie ischemiche all'ingresso in PIRP in pazienti $>$ 67 anni e proteinurici predicono invece una progressione più lenta.

Il confronto tra le formule utilizzate per la stima del filtrato glomerulare (MDRD4 e CKD-EPI) evidenzia un'elevata concordanza tra le due formule, con discrepanze

di modesta entità nelle età estreme, e per valori bassi o molto elevati della creatinina.

I risultati dello studio suggeriscono la necessità di prevedere una maggiore presa in carico e un follow-up ravvicinato per il sottogruppo di età <53, in cui la perdita di filtrato glomerulare è molto accentuata, e dei pazienti diabetici con età compresa tra 54 e 67 anni, per rallentare la progressione della malattia. Si evidenzia invece una gestione efficace della popolazione di pazienti con età >67 anni, in cui mediamente la perdita osservata di filtrato glomerulare corrisponde alla perdita fisiologica in assenza di malattia renale, fatta eccezione per un sottogruppo di pazienti con proteinuria, in cui la progressione della malattia è più marcata.

1. Introduzione

a. Epidemiologia dell'insufficienza renale cronica.

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una malattia di grande rilevanza per la sanità pubblica, che si manifesta prevalentemente nell'anziano, e si associa ad un'elevata mortalità e morbidità cardiovascolare.

Secondo le linee guida formulate nel 2002 dalla "Kidney Disease Outcomes Quality Initiative" (KDOQI), successivamente riviste dalla "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO), l'IRC è definita come un quadro clinico in cui è presente almeno una di queste due condizioni: 1) danno renale persistente per un periodo ≥ 3 mesi, documentato da anomalie urinarie e anomalie morfologiche o strutturali del rene, con o senza una diminuzione del VFG; 2) VFG minore di 60 mL/min/1.73 m² persistente per almeno 3 mesi, con o senza segni di danno renale (National Kidney Foundation, 2002; Levey et al. 2005).

La Classificazione internazionale dell'IRC identifica 5 stadi di gravità e include pazienti che ricevono una terapia renale sostitutiva (dialisi o trapianto renale).

Nel 2008, the National Collaborating Centre for Chronic Conditions ha aggiornato questa classificazione suddividendo lo stadio 3 in 3a e 3b, a cui corrispondono rispettivamente livelli di filtrato glomerulare di 45-59 ml/min/1.73 m² e 30-44 ml/min/1.73 m².

Negli studi di popolazione condotti in USA ed Europa, il valore mediano della prevalenza dell'IRC nella popolazione di età ≥30 anni è del 7.2% e nelle persone di età ≥64 anni la prevalenza varia dal 23.4% al 35.8% (Zhang, 2008).

Una recente revisione sistematica della letteratura, condotta da Mc Cullough et al. (2011) su 43 studi, riporta una prevalenza dell'IRC, nei paesi sviluppati o in via di sviluppo, compresa fra lo 0.6% e 42.6%. Tuttavia, considerando i 6 studi di qualità maggiore, il range risulta più contenuto (1.7% - 8.1%). Pertanto, l'IRC ha una prevalenza sovrapponibile a quella di altre patologie croniche, quali ad esempio il diabete mellito; è inoltre emerso che il 90% dei pazienti presenta un VFG compreso nel range 30-59 mL/min/1.73 m² (stadio 3, classificazione KDOQI, 2002).

In Italia sono stati condotti diversi studi epidemiologici sull'IRC. Lo studio INCIPE del 2006 riporta una prevalenza del 13.2% nel Nord-Est italiano (Gambaro et al., 2010). Lo studio di Cirillo et al. (2006), condotto sulla popolazione di Gubbio in Umbria, riporta una prevalenza del 6.6% per la popolazione maschile e del 6.2% nella popolazione femminile. Un altro studio, condotto da Minutolo et al. (2008), utilizzando un database nazionale di Medici di medicina generale, indica una prevalenza di IRC del 9.3% (6.5% negli uomini, 11.9% nelle donne).

Il trattamento dialitico e il trapianto renale, che rappresentano la terapia sostitutiva dell'IRC quando arriva allo stadio finale di malattia, sono terapie ad elevato costo sociale ed economico. L'identificazione dei pazienti con IRC in fase

iniziale è quindi cruciale per poter intraprendere sia la terapia farmacologica sia misure non farmacologiche, la cui efficacia nel rallentare la progressione del danno renale e cardiovascolare è ampiamente riconosciuta nella letteratura e dalle linee guida.

b. Predittori di decorso dell'insufficienza renale cronica

Le evidenze provenienti da studi condotti su diverse popolazioni (studi di comunità, pazienti afferenti a centri nefrologici o ad ambulatori specialistici, Levin e Stevens, 2011) concordano nell'indicare alcuni predittori importanti della progressione dell'IRC, che comprendono la proteinuria, l'ipertensione, il diabete, il sesso maschile, l'età (piu' giovane), il basso livello di FG e l'iperfosfatemia. Tuttavia non sono state ancora definite delle equazioni specifiche per predire il rischio di esito infausto (morte o dialisi), con l'unica eccezione del recente studio di Tangri et al. (2011).

Questo studio, condotto su 2 coorti indipendenti di 3449 e 4942 pazienti con stadio 3-5 di Malattia Renale Cronica, propone un modello predittivo, basato sull'analisi di regressione di Cox, dell'entrata in terapia sostitutiva (dialisi o trapianto) che comprende, oltre al valore stimato del filtrato glomerulare, età, sesso, albuminuria, ed i livelli sierici di calcio, fosfato, bicarbonato, ed albumina.

Altri studi che hanno affrontato questo tema hanno utilizzato diversi approcci statistici ed hanno adottato diverse definizioni di progressione veloce/lenta della malattia renale, con cut-off arbitrari fissati a 1, 3, 4 ml/min/1.73 m² di perdita media annuale del filtrato glomerulare.

Caravaca et al. (2011), utilizzando un modello di regressione lineare multipla, hanno identificato nella fosfatemia, la proteinuria e nel livello basale di filtrato glomerulare i predittori significativi della velocità mensile di perdita di filtrato glomerulare.

Uno studio retrospettivo macedone (Eftimovska et al. 2008), basato sul confronto di 166 pazienti classificati come 'fast progressors' (perdita di FG > 0.1 ml/min/mese) e 'slow progressors' (perdita di FG <0.1 ml/min/mese), escludendo i pazienti diabetici, ha evidenziato che i fast progressors erano più giovani, anemici e proteinurici ed avevano una pressione diastolica più elevata degli slow progressors.

Hoefield et al. (2010) hanno esaminato i fattori associati con la progressione di malattia renale nei partecipanti allo studio prospettico inglese CRISIS (Chronic Renal Insufficiency Standards Implementation Study). Questo studio, iniziato nel 2002, aveva come criterio d'inclusione l'appartenenza allo stadio CKD 3-5 della malattia renale, e prevedeva un follow-up annuale. Gli esiti considerati comprendevano la morte e la dialisi/trapianto, trattati come rischi competitivi in un modello di regressione di Cox. Un altro esito indagato era la transizione ad una diversa fase della malattia renale. La traiettoria a lungo termine verso questi tipi di esito è stata analizzata utilizzando le catene di Markov. I risultati dello studio indicano che l'età più giovane, elevati valori pressori, la proteinuria, valori bassi di emoglobina e di filtrato glomerulare predicono l'ingresso in dialisi/trapianto, mentre l'età più avanzata, le cardiopatie, il diabete, il fumo, livelli bassi di filtrato ed albumina e valori elevati dei fosfati sono associati ad un aumento di mortalità.

Foley et al. (2011) hanno utilizzato il metodo di classificazione ad albero per effettuare un 'triage' del rischio di mortalità a breve termine su 6165 pazienti con insufficienza renale cronica non-istituzionalizzati dello studio National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), che sono rappresentativi della popolazione americana dal 1988 al 1994 e sono stati seguiti in follow-up fino al 2000. Questo studio ha identificato nell'età (>57 anni), nel rapporto albumina/creatinina (>12 mg/g) e nel valore stimato del filtrato glomerulare (<63 ml/min per 1.73 m²) i fattori prognostici più rilevanti, con una capacità predittiva

migliore dei fattori di rischio normalmente considerati, che comprendono il colesterolo LDL, il glucosio a digiuno, il BMI ed il fumo.

In un secondo articolo Foley et al. (2011) hanno usato la stessa metodologia nell'ambito dello studio di popolazione prospettico ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) condotto in 4 centri americani (N=15.582) per esaminare i predittori di rischio combinato di eventi cardiovascolari, morte e ingresso in dialisi, concludendo che le misure di funzionalità renale non sono particolarmente utili per un triage prognostico, a causa della loro bassa sensibilità e pertanto la valutazione di routine della creatinina potrebbe non essere una strategia efficiente per predire la malattia cardiovascolare.

c. Applicazione dei modelli di classificazione ad albero in nefrologia

I metodi di classificazione ad albero hanno incontrato un notevole successo in nefrologia, perché si prestano a rispondere a diversi quesiti di ricerca, che implicano:

- Stratificazione: assegnazione dei casi a più categorie, ad esempio gruppi ad alto, medio e basso rischio
- Previsione: creazione di regole per prevedere eventi futuri
- Riduzione dei dati e selezione di un sottoinsieme utile di predittori da un insieme ampio di variabili
- Identificazione delle interazioni, cioè delle relazioni pertinenti solo a determinati sottogruppi
- Unione delle categorie e discretizzazione delle variabili continue mediante ricodifica delle categorie di predittori e delle variabili continue, con una perdita minima di informazioni.

Oltre agli articoli citati di Foley et al., altri 12 hanno utilizzato questa metodologia in ambito nefrologico per sottotipizzare pazienti con tumori renali (Bierer et al.,

2011, Youseef et al, 2011, Allory et al, 2008, François et al, 1997), per indagare la clearance renale di diversi farmaci e i sistemi tubulari di secrezione e riassorbimento (Paine et al., 2010), per esaminare l'utilità di una misura basata sulla cistatina C per stimare il filtrato glomerulare e predire il rischio di mortalità (Foley et al., 2011), per predire la nefropatia cronica in seguito a trapianto (Lofaro et al, 2010), per identificare i profili delle proteine sieriche (Engwegen et al, 2009), per stimare valori di risposta mancanti (Xu e Shao, 2009), per distinguere il rene sano dal rene malato utilizzando una tecnica combinata di risonanza magnetica per misurare il flusso arterioso renale e la perfusione parenchimale (Michaely et al, 2004), e per predire gli esiti della nefrite lupica (Goulet et al, 1993).

Un'interessante applicazione, ancorchè datata, su 55 pazienti da sottoporre a emodialisi, riguarda il coinvolgimento dei pazienti nella scelta di effettuare un trattamento dialitico breve o lungo sulla base di 6 esiti: sopravvivenza, sintomi uremici, giorni di ricovero all'anno, il disagio associato a un trattamento dialitico a lungo termine, l'ipotensione nel corso della dialisi e la presenza di altri sintomi durante la dialisi (Hornberger et al, 1995).

Non esiste tuttavia un'applicazione del modello di classificazione ad albero ai pazienti con insufficienza renale cronica, finalizzata all'identificazione di sottogruppi di pazienti con diversa progressione della malattia renale.

d. Il Progetto PIRP

Nel 2004 è stato avviato in Emilia-Romagna un programma di prevenzione dell'insufficienza cronica renale denominato PIRP (Prevenzione dell'Insufficienza Renale Progressiva), che attualmente ha coinvolto più di 11.000 pazienti. Tale programma, nato con finalità clinico-assistenziali di prevenzione delle complicanze della malattia e di valutazione dell'appropriatezza della presa in carico, si propone di:

- identificare precocemente i pazienti con alterata funzione renale tra tutti gli assistiti dei Medici di Medicina Generale ed in particolare tra i soggetti a rischio
- caratterizzare le malattie renali e comprenderne meglio l'evoluzione
- intervenire sui fattori modificabili di progressione del danno renale
- attuare una prevenzione secondaria e terziaria delle complicanze delle malattie renali (anemia, iperparatiroidismo, calcificazioni vascolari ecc.) e contenere il peso delle co-morbidità
- ridurre il numero di pazienti che ogni anno giungono alla fase terminale dell'insufficienza renale e quindi al trattamento dialitico.

Il progetto ha previsto una fase di sensibilizzazione dei medici di medicina generale al corretto e tempestivo riconoscimento della popolazione a rischio, mirata all'implementazione di strategie e terapie che si sono rivelate efficaci nel ridurre lo sviluppo e l'evoluzione della malattia renale cronica, quali la modificazione degli stili di vita e la correzione dei fattori di rischio modificabili.

Nell'ambito del progetto, riconosciuto dall'Assessorato della Sanità della Regione Emilia-Romagna e che vede coinvolte tutte le strutture nefrologiche della regione, è stato avviato un registro informatizzato che raccoglie informazioni sugli esami di laboratorio, le comorbidità e l'anamnesi dei pazienti con insufficienza renale cronica e può essere aggiornato dai centri partecipanti ad ogni visita nefrologica, consentendo un'accurata valutazione del decorso clinico. Le visite di follow-up sono effettuate a cadenze regolate da necessità cliniche e non ci sono periodicità prestabilite da rispettare.

Il registro regionale PIRP prevede *query* standard dei dati per ottenere dei report standard e delle statistiche sui pazienti nell'insieme e per centro in base alla comorbidità, caratteristiche demografiche ed esami di laboratorio.

Periodicamente, il registro viene aggiornato con le informazioni provenienti dal registro delle dialisi e il registro di mortalità per poter associare ad ogni paziente l'esito della malattia renale.

2. Scopi

Lo scopo principale dello studio è quello di identificare, mediante il metodo di classificazione ad albero, quale combinazione di variabili e quali valori di soglia discriminano sottogruppi di pazienti con diversa velocità di perdita annuale del filtrato glomerulare. Lo scopo secondario è quello di confrontare la stima del VFG ottenuta mediante le formule Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) e Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Lo studio si avvale dell'ampio database del registro PIRP, che include informazioni socio-demografiche, fattori di rischio, comorbidità, parametri vitali e esami di laboratorio dei pazienti con insufficienza renale cronica.

3. Metodi

a. Controllo di qualità

Sull'intera casistica PIRP è stato condotto un controllo di qualità mirato ed evidenziare anomalie nei parametri vitali, negli esami di laboratorio ed errori nell'inserimento delle date.

Per quanto riguarda le date, sono state ricercate incongruenze logiche quali

- data di uscita dal registro PIRP \leq data di entrata
- data di entrata = data di nascita
- data di entrata nel registro dialisi \geq data di morte

Per quanto riguarda i parametri vitali, si sono ricercate e corrette inversioni del peso e dell'altezza in fase di inserimento e sono stati controllati valori estremi (altezza >195 o <140 cm, peso >125 o <40 kg).

Per i valori pressori, sono state ricercate inversioni della pressione sistolica e diastolica e sono stati considerati validi i valori della pressione sistolica compresi tra 85-200 mmHg e quelli della pressione diastolica compresi tra 50 e 120 mmHg.

Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, dopo aver esaminato le distribuzioni di frequenza, sono stati controllati i valori estremi, con i seguenti criteri

- Creatinina <0.30 o >19 mg/dL
- Trigliceridi <10 o >1000 mg/dL
- Emoglobina <8 o >20 g/dL
- Fosfatemia >35 mg/dL
- Colesterolo totale >500 mg/dL
- Colesterolo HDL >300 mg/dL
- Proteinuria, tenendo conto che questa variabile è inserita in registro come proteinuria quantitativa tot (espressa in g/die), proteinuria spot (mg/dL), microalbuminuria (mg/L) e microalbuminuria UACR (mg/g).

b. Selezione del campione dello studio e definizione delle variabili

Il campione dello studio comprende i pazienti entrati nel registro PIRP dal 1/1/2002 al 30/6/2009, per i quali è stato effettuato il record linkage con il registro della mortalità ed il registro delle dialisi, aggiornati al 30/6/2010.

Un'ulteriore selezione ha identificato i pazienti con almeno 4 valutazioni dei livelli di creatinina entro il 30/6/2010, complete di data, la prima delle quali effettuata entro i 90 giorni precedenti all'ingresso in PIRP.

L'esito di interesse è la variazione annuale del valore del filtrato glomerulare nell'anno, stimato mediante regressione lineare.

La perdita al follow-up è stata definita come 18 mesi senza visite di controllo. Le variabili indipendenti prese in esame comprendono: sesso, età, ipertensione, diabete, presenza di co-morbidità cardiovascolari, Hb, proteinuria, LDL colesterolo, creatinina e stima del VFG, livelli di fosfati, BMI, uricemia, paratormone, glicemia e trigliceridi.

Per definire la positività della proteinuria è stata utilizzata una variabile dicotomica che assume un valore 1 in presenza di

- proteinuria spot ≥ 30 mg/dL
- proteinuria quantitativa totale ≥ 0.2 grammi/die
- microalbuminuria ≥ 20 mg/dL.

e zero altrimenti. Poiché la valutazione della proteinuria normalmente non è disponibile al momento dell'ingresso in PIRP, si è deciso di considerare positiva una qualsiasi evidenza di proteinuria entro un anno dall'ingresso nel registro, in linea lo studio di Tangri et al., 2011. Analogamente, tenendo conto del numero limitato di pazienti con tutti gli esami di laboratorio completi all'ingresso in PIRP, è stato utilizzato per le analisi il primo esame utile in una finestra temporale da 90 giorni ad un anno dall'ingresso in PIRP.

Il valore del colesterolo LDL è stato stimato utilizzando la formula di Friedwald: $\text{Colesterolo LDL} = \text{Colesterolo Totale} - [\text{Colesterolo HDL} + (\text{trigliceridi} / 5)]$. Tale formula non si applica per valori di trigliceridi > 400 mg/dL. Il VFG è stato stimato utilizzando le seguenti formule MDRD e CKD-EPI.

MDRD: $175 * \text{Creatinina}^{-1,154} * \text{Età}^{-0,203} * 1,21 [\text{se Africano, Afro-americano, Nord-africano}] * 1 [\text{se Caucasico, Asiatico}] * 0,742 [\text{se Femmina}] * 1 [\text{se Maschio}]$.

CKD-EPI: $141 \cdot \min(\text{Creatinina}/k, 1)^j \cdot \max(\text{Creatinina}/k, 1)^{-1,209} \cdot 0,993^{\text{Età}} \cdot 1,159$ [se Africano, Afro-americano, Nord-africano] $\cdot 1$ [se Caucasico, Asiatico] $\cdot 1,018$ [se Femmina] $\cdot 1$ [se Maschio].

dove $k = 0,9$ per gli uomini e $0,7$ per le donne; $j = -0,411$ per gli uomini e $-0,329$ per le donne. La funzione \min restituisce il valore più piccolo tra $\text{Creatinina}/k$ e 1 , mentre \max restituisce il valore più grande.

Per i modelli di classificazione, è stata utilizzata la formula CKD-EPI, che è maggiormente appropriata per una popolazione anziana (Nyman et al, 2011). Le classi di filtrato glomerulare considerate sono le seguenti, sulla base delle linee guida NICE 2008

Stadio	VFG (ml/min/1.73 m ² /1.73 m ²)	Descrizione
1	≥ 90	VFG normale o aumentato, associato ad anomalie urinarie e altre evidenze di danno renale
2	60–89	Lieve diminuzione del VFG, associato ad anomalie urinarie e altre evidenze di danno renale
3A	45–59	Moderata diminuzione del VFG con altre evidenze di danno renale
3B	30–44	
4	15–29	Grave diminuzione del VFG con o senza altre evidenze di danno renale
5	< 15	danno renale conclamato

Si considerano diabetici tutti i pazienti con valori di glicemia a digiuno > 126 mg/dl, in assenza di terapia (antidiabetici orali e/o insulina- codice ATC A10) + tutti i pazienti già in terapia (antidiabetici orali e/o insulina- codice ATC A10) e si considerano ipertesi tutti i pazienti con valori di PAS > 140 mmHg, di PAD > 85

mmHg in assenza di terapia + tutti i pazienti che stanno assumendo farmaci anti-ipertensivi (codice ATC C09, C08, C07, C03, C02).

Inoltre, sono considerati con PA non a target tutti i pazienti con PAS >140 e PAD > 90 mmHg alla valutazione basale.

Per quanto riguarda le comorbidità cardiovascolari, si sono considerati i pazienti in cui all'ingresso è presente almeno una delle seguenti condizioni, rilevata dalle tabelle PIRP dei fattori di rischio o delle comorbidità: scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, arteriopatia periferica o vasculopatie cerebrali.

c. Analisi statistiche

L'accordo tra le formule MDRD e CKD-EPI per la stima del VFG è stato esaminato utilizzando il κ di Cohen pesato (Fleiss, 2003). Questa statistica, che varia tra 0 e 1, misura l'accordo tra 2 metodi di assegnazione delle unità statistiche a classi mutuamente esclusive. Valori superiori a 0.80 indicano un ottimo accordo tra i metodi. Lo scostamento tra le due stime è stato anche analizzato in relazione all'età ed ai livelli di creatinina, utilizzando il metodo grafico di Bland-Altman, in analogia con Gifford et al. (2011).

La perdita annuale del filtrato glomerulare è stata stimata per ciascun paziente mediante un modello di regressione lineare. La scelta di esaminare l'andamento nel tempo del VFG a livello individuale, invece che a livello dell'intera casistica è legata al fatto che ogni paziente aveva rilevazioni a cadenze diverse e per periodi più o meno lunghi, rendendo difficile ricostruire un andamento nel tempo complessivo. Si è comunque posto il vincolo che ogni paziente avesse almeno 4 valutazioni per stimare con precisione accettabile la variazione dei livelli di FG.

Per identificare sottogruppi con diversi livelli di perdita annuale di filtrato glomerulare, è stato utilizzato il metodo degli alberi decisionali. Questo obiettivo di ricerca non si presta ad essere raggiunto utilizzando un metodo tradizionale come la regressione lineare. La regressione lineare non consente la definizione di soglie per le variabili continue e non discrimina sottogruppi di soggetti con specifiche combinazioni di caratteristiche associate a rischi differenziati di esito.

Gli alberi decisionali, fondati su un approccio statistico non parametrico, si sono rivelati, sin dalla loro introduzione negli anni '80, un utile strumento d'analisi in ambito biomedico.

Il loro notevole successo è da ricercarsi in alcuni fattori chiave che rispondono in maniera efficace alle caratteristiche tipiche di un processo di analisi dei dati:

- la capacità di trattare dati eterogenei;
- la capacità di analizzare data set di grandi dimensioni;
- la relativa semplicità nell'implementazione dell'algoritmo di generazione degli alberi;
- la capacità dell'algoritmo di convergere in un numero finito di passi;
- la semplicità di interpretazione dei risultati, che sono rappresentati attraverso un grafico ad albero.

La procedura utilizzata in questo studio, denominata CHAID (Chi-squared Automatic Interaction Detector) è un metodo di partizione ricorsiva, sviluppato originariamente da Kass (1980) per variabili dipendenti dicotomiche, e successivamente esteso a variabili dipendenti continue.

In generale, l'albero di classificazione è una rappresentazione grafica di una serie di regole di decisione. Partendo da un nodo iniziale che comprende tutti i casi, l'albero si sviluppa in rami e cresce iterativamente suddividendo i casi in sottogruppi omogenei rispetto alla perdita di VFG. Nella procedura di espansione dell'albero, la variabile maggiormente associata all'esito è selezionata per prima

e le variabili successive entrano nella procedura se contribuiscono significativamente a migliorare la classificazione della casistica. Quando nessuna variabile fornisce un ulteriore contributo o si raggiunge una regola di stop¹ la procedura si conclude.

Il CHAID consente di costruire alberi non binari, cioè alberi in cui ogni nodo si può dividere in più di due rami, ed è particolarmente adatto per l'analisi di database di grandi dimensioni. I dati mancanti sono trattati come una categoria a sé stante, che viene eventualmente accorpata dalla procedura alla categoria in cui la condizione esaminata è presente o assente.

Il modello ad albero è stato convalidato con una procedura di convalida incrociata (cross-validation). Tale procedura divide il campione in 10 subcampioni. I modelli ad albero vengono generati escludendo di volta in volta i dati da ciascun subcampione. Il primo albero si basa su tutti i casi eccetto quelli contenuti nel primo campione, il secondo albero si basa su tutti i casi eccetto quelli contenuti nel secondo campione e così via. La convalida incrociata genera un unico modello di albero finale. La stima del rischio sulla convalida incrociata per l'albero finale è calcolata come la media dei rischi per tutti gli alberi.

Il rischio di morte e di entrata in dialisi è stato stimato per i sottogruppi omogenei per perdita di filtrato glomerulare tramite l'analisi di regressione di Cox. Le analisi statistiche sono state effettuate con SPSS, versione 17.0 e STATA, versione 11.

¹ Per regola di stop si intende una regola definita a priori che fissa, per esempio, la numerosità minima dei sottogruppi e il valore del test statistico in base al quale si creano sottogruppi distinti e il numero massimo di ramificazioni dell'albero.

4. Risultati

a. Caratteristiche e rappresentatività del campione

Sono stati identificati 7649 pazienti entrati in PIRP tra il 1/1/2002 e il 30/6/2009. Di questi, 2109 (27.5%) avevano almeno 4 valutazioni della creatinina nella finestra temporale compresa tra un massimo di 90 giorni prima dell'ingresso in PIRP e il 30/6/2010 e sono stati quindi inclusi nelle analisi. Il periodo mediano di osservazione è di 39 mesi (range interquartile 27-50 mesi).

Le caratteristiche del campione sono sintetizzate nella **Tabella 1**. L'età media è di 70.5 anni (DS 8.9) e la percentuale di donne 34.7%. La comorbidità per diabete è del 32.5%, l'ipertensione è presente nella quasi totalità del campione (97.4%), e le cardiopatie nel 55.6%. La distribuzione per classe di VFG basale secondo la formula CKD-EPI (**fig.1**) evidenzia che circa il 59% presenta una compromissione grave della funzionalità renale, con un valore modale nella classe 4.

E' stata indagata in primo luogo la rappresentatività di questo campione rispetto ai 7649 pazienti, confrontando i 2109 pazienti con i rimanenti 5540 per sesso, età, comorbidità, esito e valore del filtrato glomerulare alla valutazione basale. Si è inoltre esaminata la percentuale di campionati per anno di ingresso in PIRP. Il campione selezionato ha una composizione simile per sesso, presenza di diabete e cardiopatie rispetto a quello non selezionato, ma ha un'età media inferiore, un valore inferiore di filtrato glomerulare e comprende una maggiore percentuale di pazienti ipertesi e che vanno incontro a dialisi. La percentuale di pazienti campionati per anno di ingresso decresce a partire dal 2007, aspetto da mettere verosimilmente in relazione con il mancato inserimento delle visite successive alla prima in alcuni centri.

Pertanto, il campione selezionato riflette una sottopopolazione monitorata con maggior frequenza, di 2 anni piu' giovane e piu' grave rispetto ai pazienti inclusi in PIRP nello stesso periodo.

b. Alberi di classificazione

La variazione media annuale di FG, che costituisce la variabile dipendente del modello, è stata stimata per ciascun paziente utilizzando un modello di regressione lineare. Nel campione dello studio, la variazione annuale di FG assume un valore medio di $-1.5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (SD 4.3, range -48.8, 24.4), ed ha una distribuzione pressoché simmetrica (**fig. 2**). 20% del campione presenta un 'guadagno' di filtrato medio superiore a $1 \text{ ml/min/1.73 m}^2/\text{anno}$.

L'algoritmo di generazione dell'albero è stato sviluppato a partire da un modello base, che comprende variabili demografiche (sesso, età), parametri fisici (BMI e valori pressori), comorbidità (diabete, cardiopatie, ipertensione) e livello di creatinina basale, per poi procedere ad un modello piu' articolato, che include anche gli esami di laboratorio.

Per definire le cardiopatie, sono state utilizzate 4 variabili dicotomiche: (scompenso, cardiopatie ischemiche, vasculopatie cerebrali e arteriopatie periferiche). Per quanto riguarda l'ipertensione, poiché la definizione a priori (valori di PAS > 140 mmHg, di PAD > 85 mmHg in assenza di terapia + assunzione di farmaci anti-ipertensivi) riguarda la quasi totalità dei pazienti e si configura quindi quasi come una costante nel modello, si è scelto di utilizzare una variabile binaria che indica la presenza/assenza di trattamento con ace inibitori o sartani (con o senza diuretici) ed una seconda variabile che indica la presenza di valori pressori fuori target alla valutazione basale (>140/90).

Il primo modello identifica nell'età la variabile che meglio caratterizza sottogruppi distinti di perdita annuale di FG (**fig. 3**). In particolare, due cut-off di

53 e 67 anni suddividono il campione in tre gruppi con perdita media annuale di $-3.503 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (età ≤ 53 anni, 10% del campione), $-2.188 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (età 54-67 anni, 21.3%) e $-1.059 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (età >67 anni, 68.7% del campione). La seconda ramificazione dell'albero suddivide i pazienti dei due gruppi di età estreme ≤ 53 anni e > 67 anni in base al sesso. In entrambi i gruppi, gli uomini presentano una perdita di filtrato significativamente superiore alle donne. Nel gruppo di età intermedia (54-67 anni), la presenza di diabete discrimina un sottogruppo di pazienti con perdita di filtrato significativamente maggiore rispetto a coloro che non hanno il diabete (-3.056 vs. -1.656 , $p=0.002$). Infine, il gruppo di uomini di età >67 anni si partiziona ulteriormente in base alla presenza o assenza di cardiopatia ischemica basale: i primi presentano una perdita di filtrato significativamente inferiore rispetto agli altri. Non entrano nel modello, in quanto non correlate con la perdita annuale di filtrato, il BMI, la creatinina basale e l'ipertensione.

E' stato quindi costruito un secondo modello (**fig. 4**), aggiungendo alle 4 variabili risultate significative del primo modello ed al livello di creatinina, il livello di emoglobina, la presenza di proteinuria, la fosfatemia, il colesterolo totale e LDL, i trigliceridi, l'uricemia, la glicemia, e il paratormone.

Questo modello ripropone i cut-off per l'età e suddivide i pazienti con età maggiore di 67 anni in chi ha evidenza di proteinuria (perdita media di FG $-1.984 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), chi non l'ha (perdita media di FG $-1.139 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) e in un terzo gruppo in cui non ci sono rilevazioni della proteinuria inserite nel registro, con perdita media di FG molto limitata ($-0.547 \text{ ml/min/1.73 m}^2$). In questi ultimi, è presente una perdita maggiore di FG negli uomini rispetto alle donne. Nel gruppo con proteinuria i pazienti con cardiopatia ischemica basale si distinguono dai pazienti senza cardiopatia ischemica per una minore perdita di filtrato.

Si conferma per il gruppo di età compresa tra 53 e 67 anni la distinzione per presenza/assenza di diabete, e laddove il diabete è assente, la perdita di filtrato è significativamente più marcata se il livello dei fosfati è superiore a 3.70 mg/g.

I pazienti dello studio sono stati quindi assegnati classificati a classi mutuamente esclusive di perdita di filtrato glomerulare crescente in base al secondo modello.

c. Relazione tra classe di perdita di FG ed esiti

La perdita di filtrato glomerulare è una delle manifestazioni della progressione della malattia renale. Per indagare la relazione tra questo fenomeno e l'esito combinato morte o ingresso in dialisi/trapianto è stato utilizzato un modello di regressione di Cox. La probabilità dell'evento combinato è stata stimata per i 10 sottogruppi di pazienti individuati dal modello ad albero (**Tabella 2**), usando come categoria di riferimento quella con maggior perdita di filtrato (uomini di età ≤53 anni). Dal confronto tra le 9 categorie con quella di riferimento emerge una differenza significativa (minor rischio di esito) per le classi 9 e 11 che comprendono rispettivamente i pazienti un'età maggiore di 67 anni in assenza di proteinuria con età 54-67 anni, senza diabete e con valori bassi di fosfatemia (RR=0.583, IC 95% 0.453-0.749; RR=0.303, IC 95% 0.194-0.472).

d. Accordo tra le classificazioni ottenute attraverso le formule MDRD4 e CKD-EPI.

La classificazione del VFG in 6 classi di gravità in base alla formula MDRD4 è stata messa a confronto con quella ottenuta con la formula CKD-EPI utilizzando il metodo grafico di Bland-Altman (**fig. 5**). In questo grafico, sull'asse delle ordinate si riporta la differenza tra le stime ottenute con le due formule, in percentuale rispetto al valore medio del FG. Il primo grafico della figura 5 mostra che nelle età più avanzate il CKD-EPI fornisce valori inferiori al MDRD4, mentre il viceversa vale per le età inferiori ai 40 anni.

Tuttavia, classificando le stime ottenute secondo le classi proposte dal NICE, e disponendole in una tabella a doppia entrata (tabella 3), si osserva in generale che l'accordo percentuale tra classi CKD-EPI e MDRD4 è del 90.7%, valore molto elevato perché la maggior parte dei valori si collocano sulla diagonale. I pazienti riclassificati dal CKD-EPI sono 185 (8.8% del campione), di cui il 70% sono donne e l'età media è 67.9 anni. Il kappa di Cohen non pesato è 0.866 e quello pesato è di 0.904 (95% CI 0.89-0.917).

5. Discussione

Questo studio aveva come obiettivo principale l'identificazione di sottogruppi di pazienti con diverso livello di progressione della malattia renale, intesa come perdita media annua di filtrato glomerulare. La separazione dei pazienti in sottogruppi è stata effettuata utilizzando variabili socio demografiche, parametri vitali ed esami di laboratorio in un modello di classificazione ad albero. L'utilizzo di questo modello è un punto di forza rispetto agli studi che hanno indagato i predittori di progressione dell'insufficienza renale cronica con modelli multivariati di regressione tradizionali. Mentre questi ultimi consentono di esaminare la relazione tra un predittore e un esito 'al netto' dell'effetto degli altri predittori e sono quindi campione-specifici, i modelli di classificazione ad albero segmentano, in funzione dell'esito, il campione iniziale in sottogruppi con caratteristiche specifiche più facilmente interpretabili dai clinici.

I risultati indicano che, in una popolazione adulta con età media elevata (70.5 anni, DS 8.9) e nel contesto del trattamento specialistico ambulatoriale del PIRP solo 6 delle variabili considerate risultano utili a definire dei sottogruppi diversi per rischio di progressione della malattia. Le variabili non incluse nel modello non contribuiscono a migliorare la classificazione dei pazienti.

Il predittore piu' forte che compare per primo a livello gerarchico nella costruzione dell'albero è l'età.

Questa variabile presenta una relazione inversa con la perdita di filtrato (i piu' giovani hanno una perdita maggiore). L'analisi discrimina con due cut-off a 53 e 67 anni tre sottogruppi di età significativamente diversi tra loro in termini di progressione della malattia. Il gruppo piu' giovane, che costituisce il 10% della casistica, presenta una perdita media di FG di 3.5 ml/min/0.73 m² /anno, valore piu' elevato di quello di 3 ml/min/0.73 m²/anno, indicato da Shlipak et al. (2009) come soglia per la definizione del declino rapido della funzione renale in pazienti ambulatoriali con un'età media simile a quella del presente studio. Per quanto riguarda il gruppo di età >= 67 anni, che comprende il 69% del campione, la perdita di FG si attesta su circa 1 ml/min/0.73 m²/anno. I risultati del Baltimore Longitudinal Study on Aging (Lindeman et al., 1984), indicano che questo valore è assimilabile alla perdita fisiologica che si osserva in questa fascia di età.

Nel gruppo piu' giovane (≤53 anni) ed in quello >67 anni con rilevazione mancante della proteinuria, il sesso risulta il secondo predittore di progressione in ordine di importanza. I risultati mostrano che gli uomini hanno una progressione piu' veloce della malattia renale delle donne, in linea con la letteratura, che sottolinea nell'ambito della nefrologia differenze di genere legate all'epidemiologia, all'evoluzione ed alla prognosi (Carrero et al., 2010) a sfavore degli uomini. La meta-analisi piu' completa su questo tema, che comprende 11.000 pazienti di 68 studi, ha dimostrato che la malattia renale in donne con rene policistico, nefropatia da IgA, glomerulo nefrite membranosa, e malattia renale cronica di eziologia non nota procede ad un tasso meno elevato rispetto agli uomini con queste stesse malattie, appaiati per livelli pressori e lipidici. Inoltre, lo studio di coorte PREVEND (Halbesma et al., 2008), che indaga quali fattori di rischio modificabili sono associati al declino della funzione renale, ha evidenziato che, mentre in entrambi i sessi il glucosio plasmatico e la

pressione sistolica sono fattori di rischio, negli uomini l'albuminuria è un fattore di rischio e valori bassi di circonferenza dei fianchi e del rapporto colesterolo/HDL rappresentano fattori protettivi. Di contro, nelle donne valori bassi dei trigliceridi predicono una prognosi migliore. Tuttavia, uno studio cinese (Xu et al., 2010) condotto su una popolazione stratificata per rischio (sani, a rischio e con malattia cronica renale), rileva una perdita annuale di FG più marcata nelle femmine rispetto ai maschi nelle prime due categorie (0.75 vs. 0.52 ml/min/0.73 m²/anno e 0.71 vs. 0.62 ml/min/0.73 m²/anno) ed un'inversione di tendenza marcata nei pazienti con malattia cronica renale (0.90 vs. 0.94 ml/min/0.73 m²/anno). Tale evidenza è coerente con altri studi che suggeriscono come la sperequazione fra sessi si vada riducendo all'aggravarsi della malattia renale, e che dopo l'ingresso in dialisi la mortalità è simile tra uomini e donne (Carrero, 2010).

Il presente studio evidenzia che nelle età intermedie (54-67 anni), il diabete accelera la progressione della malattia. Il diabete è la causa più comune di malattia renale cronica, tuttavia la letteratura indica come la prevenzione primaria e secondaria possano essere efficaci nel rallentare questo processo.

Trial randomizzati e controllati condotti su casistiche molto numerose sia negli Stati Uniti, il Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) nel diabete di tipo 1, che nel Regno Unito, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) nel diabete di tipo 2, hanno dimostrato in maniera incontrovertibile come l'ottimizzazione del controllo glicemico sia in grado di ridurre la comparsa di microalbuminuria in entrambe le forme di diabete.

Il DCCT ha evidenziato, infatti, come uno stretto controllo glicemico (emoglobina glicata minore del 7%) si traduca in una riduzione dell'incidenza di microalbuminuria del 39%. Il beneficio del trattamento intensivo si estende a lungo anche dopo la fase di stretto controllo, come dimostrato dallo studio Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC).

L'UKPDS ha d'altra parte dimostrato come, nel diabete di tipo 2, la riduzione dell'emoglobina glicata da 7,9 a 7,0% si associ a una riduzione del 30% del rischio di microalbuminuria. La prevenzione secondaria consiste nell'evitare che la microalbuminuria sfoci in una nefropatia diabetica conclamata. L'ottimizzazione del controllo glicemico determina anche una riduzione della comparsa di proteinuria, come documentato sempre dal DCCT (riduzione dell'incidenza di proteinuria pari al 28% per ogni calo di emoglobina glicata dell'1%) e dall'UKPDS. Tuttavia, un recente studio ha evidenziato che i pazienti con diabete e malattia renale cronica trattati ad un livello di emoglobina glicata inferiore al 6.5% potrebbero subire un danno iatrogeno a causa di eventi ipoglicemici o per una diminuzione troppo veloce del livello medio del glucosio (Shurraw et al, 2011).

Infine, nel sottogruppo di 54-67 anni senza diabete, una fosfatemia >3.70 mg/dl segnala un condizione di progressione piu' veloce della malattia. Questa indicazione del ruolo dell'iperfosfatemia in questa specifica fascia di età è coerente con lo studio di Cirillo et al., 2010, che analizzando l'andamento della fosfatemia per sesso ed età, indica che l'iperfosfatemia è 4 volte piu' marcata in età <65 rispetto alle età piu' avanzate. Inoltre, uno studio condotto utilizzando dati tratti dalla casistica PIPR (Bellasi et al., 2011) ha evidenziato che i pazienti con iperfosfatemia (≥ 4.3 mg/dl) avevano un rischio significativamente maggiore di iniziare la dialisi o morire rispetto a coloro con valori di fosfatemia inferiori. Questo risultato è in linea con le evidenze di una recente metanalisi (Palmer et al, 2011) di 47 studi di coorte, che comprendono in totale 327 644 pazienti. La metanalisi indica che il rischio di morte in pazienti con malattia renale aumenta del 18% all'aumentare di 1 mg/dL del livello di fosfatemia.

Il risultati del presente studio confermano il ruolo chiave della proteinuria nella progressione della malattia renale già sottolineato da molte evidenze in letteratura, tra cui una derivante da uno studio canadese che segnala come la

proteinuria aumenti il rischio di esiti avversi anche in presenza di elevati valori di filtrato glomerulare (Tonelli et al., 2011).

Infine, riguardo al risultato contro intuitivo della minore riduzione del filtrato glomerulare in pazienti con cardiopatia ischemica rispetto a quelli senza questa comorbidità, si può ipotizzare che i primi siano sottoposti a controlli clinico-laboratoristici più frequenti e che le varie misure di prevenzione secondaria (terapia anti-ipertensiva, utilizzo di antiaggreganti piastrinici e raggiungimento di target di colesterolo) siano applicate in modo più intensivo.

L'esame della relazione tra perdita di filtrato e esito morte/dialisi evidenzia che l'assenza di comorbidità e complicanze dell'insufficienza renale (diabete, proteinuria, iperfosfatemia) si associa con una maggiore sopravvivenza.

Con riferimento all'accordo tra le stime del filtrato glomerulare ottenute con le formule MDRD4 e CKD-EPI, i risultati dello studio evidenziano che il CKD-EPI fornisce stime del VFG inferiori a quelle del MDRD4 negli anziani. Considerando l'età media elevata del campione dello studio, appare valida la scelta di utilizzare il VFG calcolato secondo la formula del CKD-EPI per analizzare l'andamento nel tempo della perdita di filtrato glomerulare, in linea con altre indicazioni della letteratura (Nyman et al, 2011). Più problematica appare la relazione tra il livello della creatinina e la discrepanza tra le due formule. Lo scostamento tra CKD-EPI e MDRD4 è infatti particolarmente elevato per valori bassi e per valori alti della creatinina.

a. Limiti

Questo studio presenta alcuni limiti. Il primo riguarda i dati mancanti per gli esami di laboratorio. In 1/3 dei pazienti non era presente nel registro nessuna rilevazione della proteinuria, che costituisce un esame cruciale per la valutazione del decorso. In molti casi, è stato utilizzato per le analisi il primo esame utile nel

registro in un intorno temporale da 90 giorni a un anno dall'ingresso in PIRP. Quindi per alcuni pazienti gli esami non riflettono con precisione la condizione basale. Il secondo limite riguarda la rilevazione delle comorbidità, che potrebbe essere parzialmente incompleta in quanto le schede del registro per i fattori di rischio e le comorbidità non sempre erano compilate. Tuttavia, la proporzione dei pazienti con diabete (32.5%) e cardiopatie (55.6%) è coerente i dati della letteratura derivati dagli studi KEEP, NHANES e Medicare 5% (McFarlane et al, 2011; Stevens et al., 2010). Il terzo limite è il potenziale bias del campione considerato rispetto alla totalità dei pazienti inclusi in PIRP. Un quarto limite è il fatto che il modello utilizzato è esplorativo, comprende un numero relativamente basso di pazienti rispetto al numero di variabili considerate e richiede quindi una conferma su campioni più ampi.

6. Conclusioni

Questo studio conferma l'utilità del registro PIRP a fini di ricerca clinico-epidemiologica. La sottotipizzazione ottenuta con il metodo dell'albero di classificazione suggerisce di rivolgere un'attenzione clinica mirata ai pazienti con età ≤ 53 anni, indipendentemente dalle comorbidità, e ai pazienti diabetici di età compresa tra 54 e 67 anni, in linea con studi di costo-efficacia (Manns et al, BMJ). Un'altra evidenza importante dallo studio sono le differenze di genere, che confermano una condizione di maggiore vulnerabilità degli uomini alla progressione della malattia renale.

Di contro, la riduzione del filtrato glomerulare nella classe di età più avanzata appare un fenomeno non ineluttabile, come suggerisce Fliser (2005), e ben controllato nel setting ambulatoriale del PIRP, coerentemente con altri studi che hanno fornito evidenze positive sull'impatto che l'invio agli specialisti nefrologi ha sul miglioramento e sul rallentamento della progressione della malattia renale (Taskapan et al., 2008).

Bibliografia

Allory Y, Bazille C, Vieillefond A, Molinié V, Cochand-Priollet B, Cussenot O, Callard P, Sibony M. Profiling and classification tree applied to renal epithelial tumours. *Histopathology*. 2008 Jan;52(2):158-66.

Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, Santoro A. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Apr;6(4):883-91.

Bierer S, Hoffmeister I, Gerss J, Herrmann E, Wülfing C, Sibrowski W, Hertle L, Kelsch R. Combined immunochemotherapy in selected patients with metastatic renal cell carcinoma: HLA class II genotype can help to predict response to therapy. *J Immunother*. 2011 Mar;34(2):196-201.

Caravaca F, Villa J, García de Vinuesa E, Martínez Del Viejo C, Martínez Gallardo R, Macías R, Ferreira F, Cerezo I, Hernández-Gallego R. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2011 Nov 25;31(6):707-715. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Sep.11089.

Carrero JJ. Gender differences in chronic kidney disease: underpinnings and therapeutic implications. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(5):383-92.

Cirillo M, Bilancio G, Marcarelli F. Ageing and changes in phosphate transport: clinical implications. *J Nephrol*. 2010 Nov-Dec;23 Suppl 16:S152-7.

Cirillo M, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, Lombardi C, De Santo NG. Low glomerular filtration in the population: prevalence, associated disorders, and awareness. *Kidney Int*. 2006 Aug;70(4):800-6.

Eftimovska N, Stojceva-Taneva O, Polenakovic M. Slow progression of chronic kidney disease and what it is associated with. *Prilozi*. 2008 Jul;29(1):153-65.

Engwegen JY, Mehra N, Haanen JB, Schellens JH, Voest EE, Beijnen JH. Identification of two new serum protein profiles for renal cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2009 Aug;22(2):401-8.

Fleiss JL, Levin B, Paik MC. Statistical methods for rates and proportions, 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2003

Fliser D. Ren sanus in corpore sano: the myth of the inexorable decline of renal function with senescence *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 482–485.

Foley RN, Collins AJ. A Novel Model of Cardiovascular Risk Based on Kidney Function. *Am J Nephrol*. 2011 Nov 1;34(6):505-511.

Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cystatin C, mortality risk and clinical triage in US adults: threshold values and hierarchical importance. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jun;26(6):1831-7.

Foley RN, Wang C, Snyder JJ, Rule AD, Collins AJ. Kidney function and risk triage in adults: threshold values and hierarchical importance. *Kidney Int*. 2011 Jan;79(1):99-111.

Foley RN. Chronic kidney disease: Levels of phosphorus and patient outcomes. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jun 28;7(8):428-30. doi: 10.1038/nrneph.2011.87.

François C, Decaestecker C, Petein M, van Ham P, Peltier A, Pasteels JL, Danguy A, Salmon I, van Velthoven R, Kiss R. Classification strategies for the grading of renal cell carcinomas, based on nuclear morphometry and densitometry. *J Pathol*. 1997 Oct;183(2):141-50.

Gambaro G, Yabarek T, Graziani MS, Gemelli A, Abaterusso C, Frigo AC, Marchionna N, Citron L, Bonfante L, Grigoletto F, Tata S, Ferraro PM, Legnaro A,

Meneghel G, Conz P, Rizzotti P, D'Angelo A, Lupo A; INCIPE Study Group. Prevalence of CKD in northeastern Italy: results of the INCIPE study and comparison with NHANES. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov;5(11):1946-53.

Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):93-104. doi: 10.1038/ki.2010.531.

Gifford FJ, Methven S, Boag DE, Spalding EM, Macgregor MS. Chronic kidney disease prevalence and secular trends in a UK population: the impact of MDRD and CKD-EPI formulae. *QJM*. 2011 Dec;104(12):1045-53. Epub 2011 Aug 5.

Goulet JR, MacKenzie T, Levinton C, Hayslett JP, Ciampi A, Esdaile JM. The longterm prognosis of lupus nephritis: the impact of disease activity. *J Rheumatol*. 1993 Jan;20(1):59-65.

Hoefield RA, Kalra PA, Baker P, Lane B, New JP, O'Donoghue DJ, Foley RN, Middleton RJ. Factors associated with kidney disease progression and mortality in a referred CKD population. *Am J Kidney Dis*. 2010 Dec;56(6):1072-81.

Hornberger JC, Habraken H, Bloch DA. Minimum data needed on patient preferences for accurate, efficient medical decision making. *Med Care*. 1995 Mar;33(3):297-310.

Kass GV. An Exploratory Technique for Investigating Large Quantities of Categorical Data, *Appl Statistics* 1980; 29, 119-127.

Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009 Mar;53(3 Suppl 3):S4-16. Review.

Levin A, Stevens PE. Early detection of CKD: the benefits, limitations and effects on prognosis. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Jun 28;7(8):446-57.

Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age *Kidney International* 1984; 26: 861—868.

Lofaro D, Maestriperi S, Greco R, Papalia T, Mancuso D, Conforti D, Bonofiglio R. Prediction of chronic allograft nephropathy using classification trees. *Transplant Proc*. 2010 May;42(4):1130-3.

Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, Chiasson TC, Dong J, Klarenbach S; Alberta Kidney Disease Network. Population based screening for chronic kidney disease: cost effectiveness study. *BMJ*. 2010 Nov 8;341:c5869. doi: 10.1136/bmj.c5869.

McCullough K, Sharma P, Ali T, Khan I, Smith WC, Macleod A, Black C. Measuring the population burden of chronic kidney disease: a systematic literature review of the estimated prevalence of impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Sep 29. [Epub ahead of print]

McFarlane S, McCullough P, Sowers J, et al. Comparison of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk factors for diabetes mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2011;57(Suppl. 2):S24–31.

Michael HJ, Schoenberg SO, Ittrich C, Dikow R, Bock M, Guenther M. Renal disease: value of functional magnetic resonance imaging with flow and perfusion measurements. *Invest Radiol*. 2004 Nov;39(11):698-705.

Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, Postorino M, Cricelli C, Mantovani LG, Conte G, Cianciaruso B. Detection and awareness of moderate to advanced CKD

by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):444-53.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

Nyman U, Grubb A, Sterner G, Björk J. The CKD-EPI and MDRD equations to estimate GFR. Validation in the Swedish Lund-Malmö Study cohort. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011 Apr;71(2):129-38. Epub 2011 Jan 5.

Paine SW, Barton P, Bird J, Denton R, Menochet K, Smith A, Tomkinson NP, Chohan KK. A rapid computational filter for predicting the rate of human renal clearance. *J Mol Graph Model.* 2010 Dec;29(4):529-37.

Shlipak MG, Katz R, Kestenbaum B, Siscovick D, Fried L, Newman A, Rifkin D, Sarnak MJ. Rapid decline of kidney function increases cardiovascular risk in the elderly. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Dec;20(12):2625-30. Epub 2009 Nov 5.

Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; for the Alberta Kidney Disease Network. Association Between Glycemic Control and Adverse Outcomes in People With Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med.* 2011 Nov 28;171(21):1920-1927.

Stevens LA, Li S, Wang C, Huang C, Becker BN, Bombardier AS, Brown WW, Burrows NR, Jurkovitz CT, McFarlane SI, Norris KC, Shlipak M, Whaley-Connell AT, Chen SC, Bakris GL, McCullough PA. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2010 Mar;55(3 Suppl 2):S23-33.

Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, Hamm LL, Lewis JB, Mauer M, Navis GJ, Steffes MW, Eggers PW, Coresh J, Levey AS.

Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):486-95. Epub 2010 Jun 16.

Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jul;17(4):293-301.

Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, Levin A, Levey AS, Predictive Model for Progression of Chronic Kidney Disease to Kidney Failure *JAMA.* 2011;305(15):1553-1559

Taskapan H, Tam P, Au V, Chow S, Fung J, Nagai G, Roscoe J, Ng P, Sikaneta T, Ting R, Oreopoulos DG. Improvement in eGFR in patients with chronic kidney disease attending a nephrology clinic. *Int Urol Nephrol.* 2008;40(3):841-8.

The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease: National Clinical Guideline for Early Identification and Management in Adults in Primary and Secondary Care. Sept. 2008.

The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1998

Tonelli M, Klarenbach SW, Lloyd AM, James MT, Bello AK, Manns BJ, Hemmelgarn BR. Higher estimated glomerular filtration rates may be associated with increased risk of adverse outcomes, especially with concomitant proteinuria. *Kidney Int.* 2011 Dec;80(12):1306-14. doi: 10.1038/ki.2011.280. Epub 2011 Aug 17.

Wagner M, Ansell D, Kent DM, Griffith JL, Naimark D, Wanner C, Tangri N. Predicting mortality in incident dialysis patients: an analysis of the United Kingdom Renal Registry. *Am J Kidney Dis.* 2011 Jun;57(6):894-902. Epub 2011 Apr 12.

Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003; 290: 2159-2167.

Xu L, Shao J. Estimation in longitudinal or panel data models with random-effect-based missing responses. *Biometrics.* 2009 Dec;65(4):1175-83.

Xu R, Zhang LX, Zhang PH, Wang F, Zuo L, Wang HY. Gender differences in age-related decline in glomerular filtration rates in healthy people and chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2010 Aug 23;11:20.

Youssef YM, White NM, Grigull J, Krizova A, Samy C, Mejia-Guerrero S, Evans A, Youssef GM. Accurate molecular classification of kidney cancer subtypes using microRNA signature. *Eur Urol.* 2011 May;59(5):721-30.

Zhang Q-L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare in primo luogo la dott.ssa Marcora Mandreoli, per la sua disponibilità ed il prezioso supporto in tutto il percorso che ha portato alla stesura della tesi, la Prof.ssa Maria Pia Fantini, per avermi aiutato a formulare la mia idea in modo rigoroso e per la revisione finale, il dott. Antonio Santoro per avermi permesso di usare i dati del PIRP, i colleghi dott. Dino Gibertoni, Jacopo Lenzi e Dario Tedesco, per il loro impagabile sostegno nella fase di controllo di qualità dei dati e di revisione della letteratura, e non ultima mia figlia Carolina, per avermi insegnato i rudimenti della medicina di laboratorio.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche demografiche, cliniche ed esiti nel campione dello studio e nei pazienti non selezionati.

	Campione dello studio (n=2109)	Pazienti non selezionati per lo studio (n=5540)	T-test, z-test o χ^2	P
età (anni), media (DS)	70.5 (12.9)	72.3 (12.4)	5.56	<0.001
Sesso, N(%)				
F	731 (34.7)	1930 (34.8)	0.021	0.885
M	1378 (65.3)	3610 (65.2)		
Comorbidità, N (%)				
Iipertensione	2055 (97.4)	5114 (92.3)	8.21	<0.001
Cardiopatie	1172 (55.6)	2366 (49.1)	5.08	<0.001
Diabete	685 (32.5)	1737 (31.4)	0.924	0.356
Esiti, N (%)				
Morte	266 (12.6)	1124 (20.3)		
Dialisi/trapianto	309 (14.7)	427 (7.7)	133.49	<0.001
Perdita/trasferimento	35 (1.7)	149 (2.7)		
VFG al baseline (ml/min/1.73 m2), media (DS)	29.4 (13.2)	33.5 (15.5)	11.4	<0.001

Tabella 2. Classificazione per classi di perdita di filtrato glomerulare ottenuta dal modello dell'albero decisionale e probabilità di morte o dialisi/trapianto in funzione della classe di appartenenza.

Nodo	Caratteristiche del gruppo	N	% sul campione totale	Perdita media annuale di FG (ml/min/1.73 m ²)	Probabilità di morte o ingresso in dialisi
15	F, età > 67, evidenza mancante di proteinuria	218	10,3%	,1742	0,25
16	M, età >67, evidenza mancante di proteinuria	294	13,9%	-1,0816	0,28
14	Età>67, proteinuria, cardiopatia ischemica	100	4,7%	-1,1039	0,24
11*	Età 54-67, no diabete , fosfatemia <3.70 o non rilevata	184	8,7%	-1,1282	0,12
9*	Età>67 , proteinuria assente	708	33,6%	-1,1388	0,19
4	F, età ≤53	77	3,7%	-2,4448	0,27
13	Età>67, proteinuria, no cardiopatia ischemica	128	6,1%	-2,6351	0,24
12	Età 54-67, no diabete , fosfatemia >3.70	95	4,5%	-2,6774	0,26
7	Età 54-67, diabete	171	8,1%	-3,0561	0,25
5	M, età ≤53	134	6,4%	-4,1116	0,27

*probabilità di morte/dialisi/trapianto significativamente ($p<0.001$) inferiore alla classe di riferimento (nodo 16)

Tabella 3. Tabella a doppia entrata con le classificazioni del VFG ottenute con le formule MDRD e CKD-EPI.

	Classe CKD-EPI						Totale
	1	2	3a	3b	4	5	
Classe MDRD 1	5	1	0	0	0	0	6
2	4	37	1	0	0	0	42
3a	0	10	138	13	0	0	161
3b	0	0	34	598	51	0	683
4	0	0	0	25	955	45	1025
5	0	0	0	0	1	191	192
Totale	9	48	173	636	1007	236	2109

Figura 1. Distribuzione del campione per classe di VFG (formula CKD-EPI).

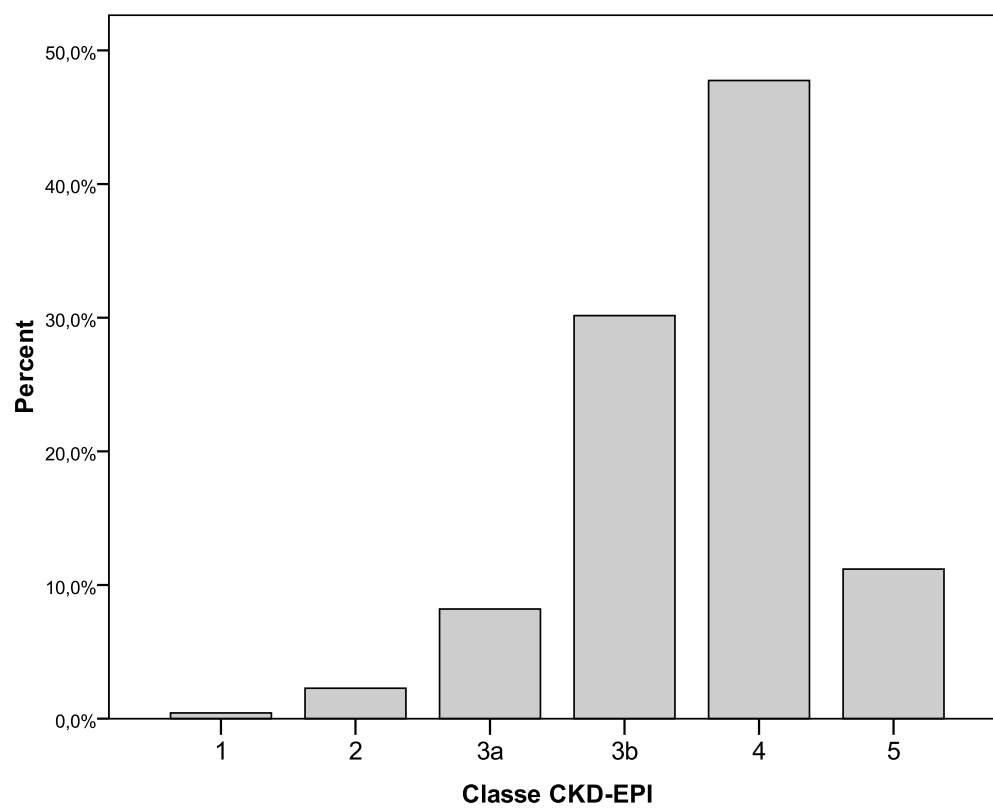


Figura 2. Perdita media annuale stimata del filtrato glomerulare (ml/min/1.73 m²).

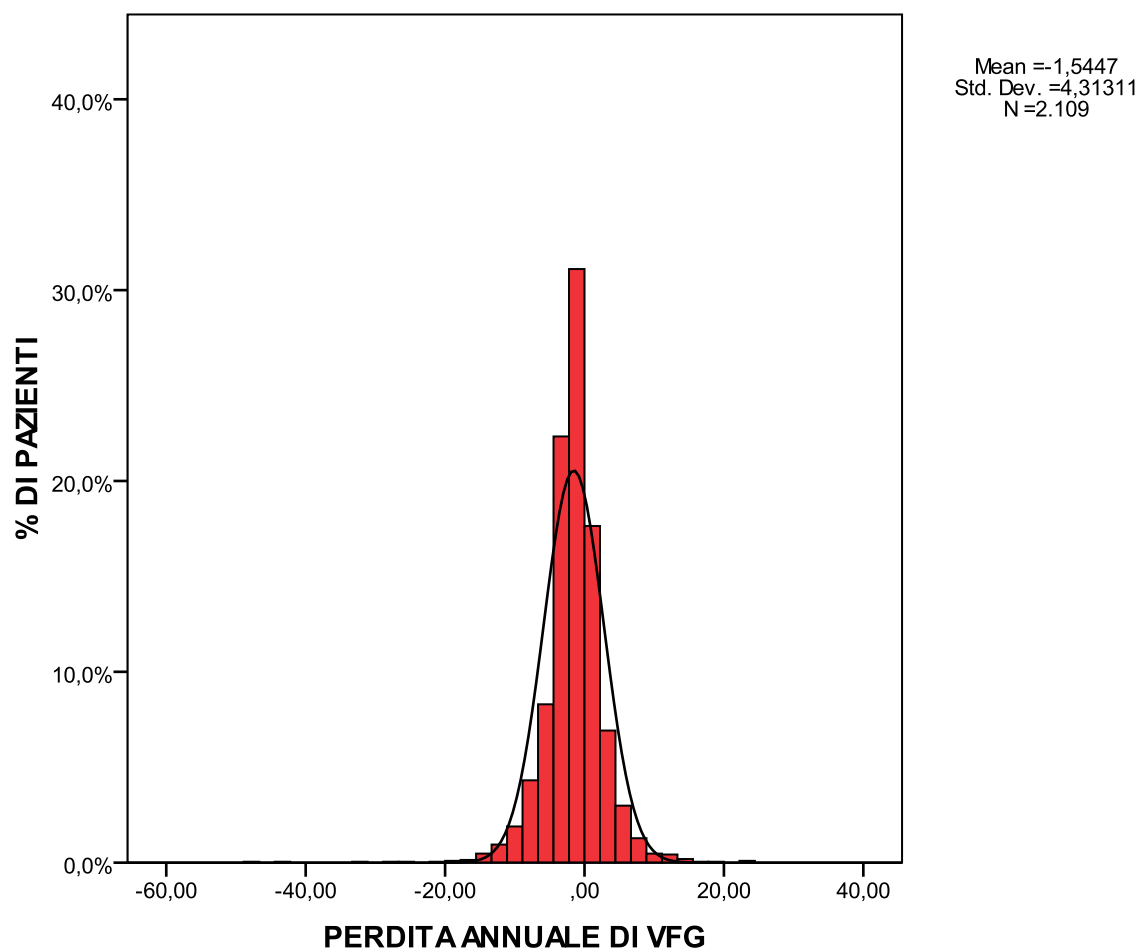
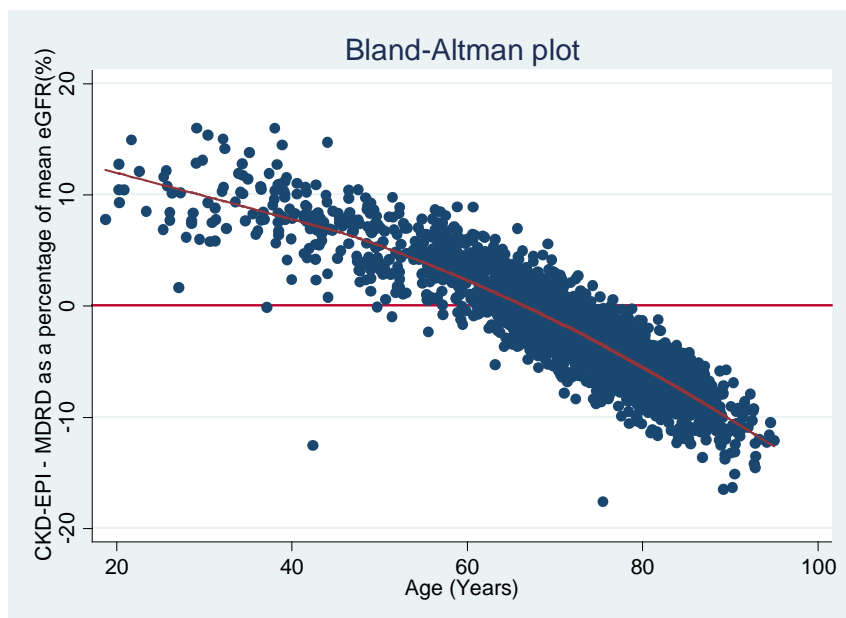


Figura 5.

Plot di Bland-Altman con curva LOESS rispetto all'età



Plot di Bland-Altman con curva LOESS rispetto alla creatinina

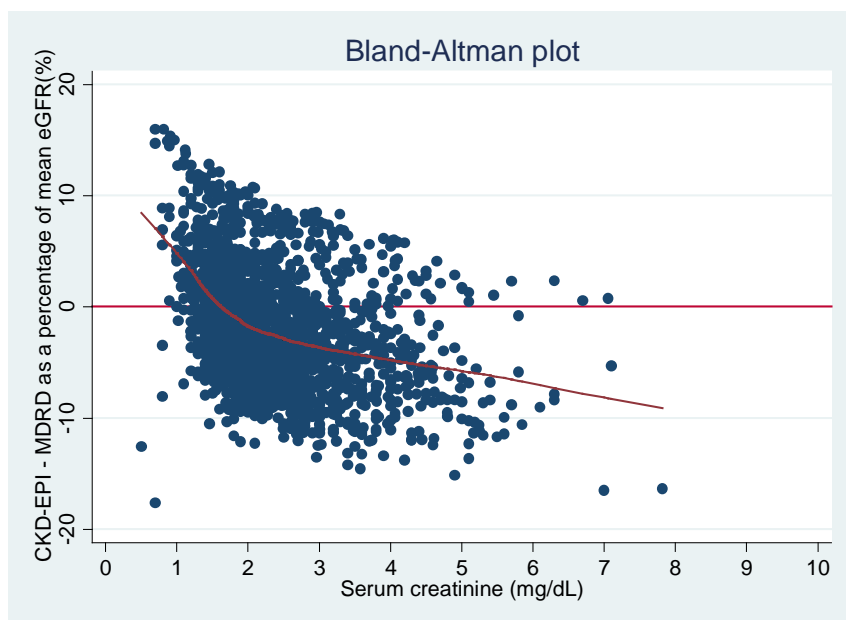


Figura 3. Albero decisionale, modello base.

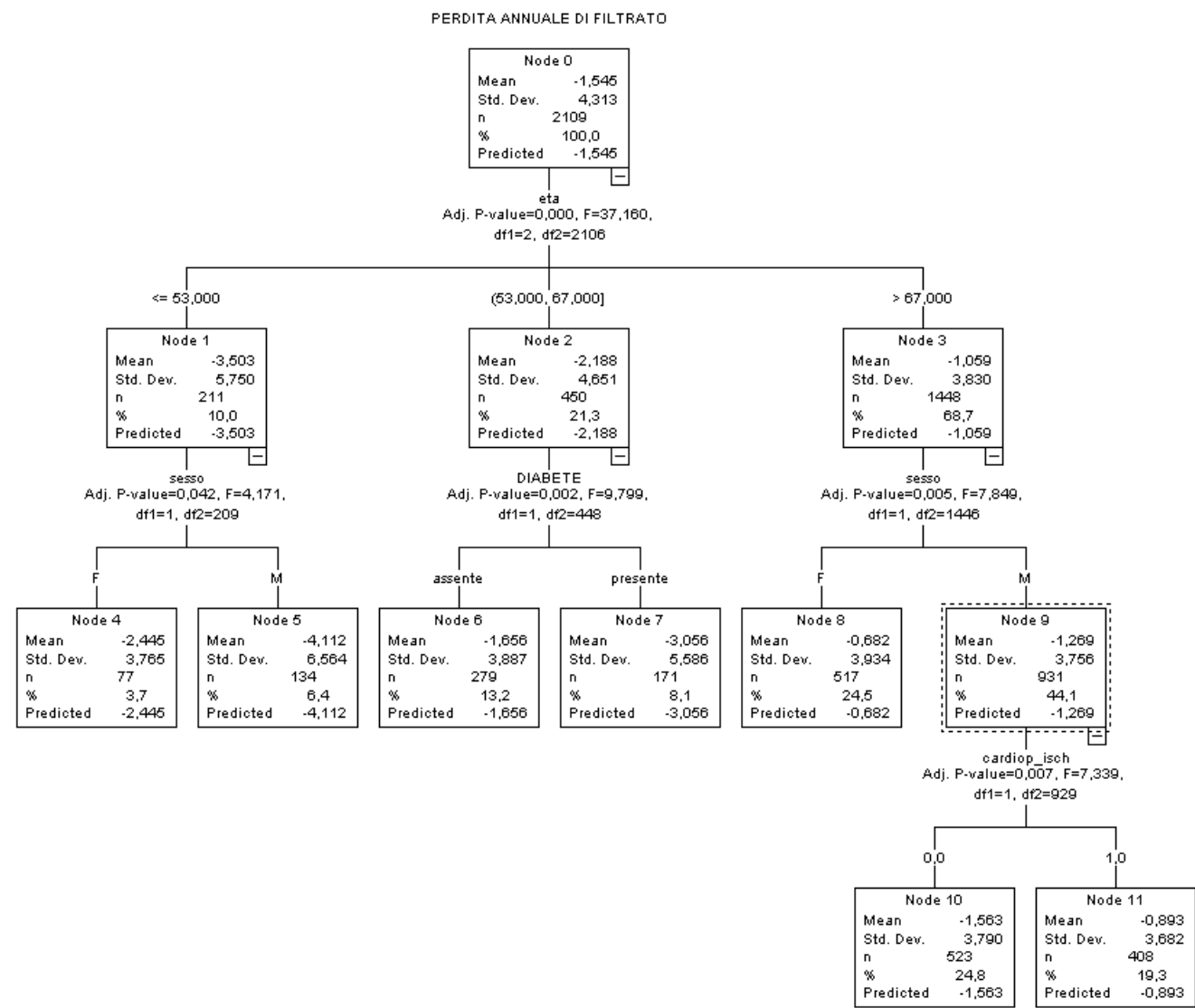


Figura 4. Albero decisionale, modello completo.

